

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**OTIMIZAÇÃO DE UM PROCESSO DE COMPRESSÃO COM AUMENTO DE
REPRODUTIBILIDADE E RENDIMENTO**

Ana Isabel Santos Pires

Dissertação orientada pelo Professor Doutor João F. Pinto e coorientada pelo
Doutor Manuel João Oliveira.

Mestrado em Engenharia Farmacêutica

2018

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**OTIMIZAÇÃO DE UM PROCESSO DE COMPRESSÃO COM AUMENTO DE
REPRODUTIBILIDADE E RENDIMENTO**

Ana Isabel Santos Pires

Dissertação orientada pelo Professor Doutor João F. Pinto e coorientada pelo
Doutor Manuel João Oliveira.

Mestrado em Engenharia Farmacêutica

2018

Agradecimentos

A realização desta dissertação não seria possível sem o apoio e colaboração de diversas pessoas, às quais gostaria de expressar o meu sincero agradecimento.

À minha família, por toda a confiança e apoio dados ao longo do meu percurso académico.

Ao meu namorado, por me apoiar e ajudar a ultrapassar todas as dificuldades.

Ao Prof. João F. Pinto, pela orientação, total disponibilidade, colaboração e apoio no decorrer dos diversos processos práticos e teóricos envolvidos no presente trabalho bem como a preciosa ajuda na resolução de problemas e esclarecimento de dúvidas.

Ao Dr. Manuel João Oliveira pela oportunidade de desenvolver este projeto na Sofarimex e coorientação do mesmo.

À Dra. Rita Marques pelo acolhimento na Sofarimex e auxílio em todas as etapas do projeto, bem como no esclarecimento de dúvidas que surgiram ao longo do mesmo.

Ao Nuno Costa pela amizade, auxílio nas técnicas laboratoriais e toda a sabedoria partilhada.

À Diana Nunes, Cláudia Miranda e Inês Pêcego pela companhia neste percurso e partilha de experiências.

À Dra. Ana Mourato, da Faculdade de Ciências de Lisboa, pelo auxílio na execução da técnica de difração de raios x.

À Dra. Margarida Ferreira da Sofarimex, por disponibilizar todos os registos de lote.

À equipa de manutenção da Sofarimex pela visita às instalações e esclarecimento de dúvidas durante a mesma.

Resumo

Esta tese de Mestrado foca-se na compressão, de modo a avaliar de que forma os parâmetros de processo e as condições ambientais afetam as características da forma farmacêutica obtida.

A via oral é a via mais comum para a administração de fármacos, sendo que o comprimido é a forma farmacêutica mais utilizada para administração por esta via devido às suas vantagens face às outras formas farmacêuticas.

A compressão é a operação unitária que permite a obtenção desta forma farmacêutica, realizada numa máquina de compressão. Esta operação é uma das mais importantes pois é neste momento que são determinadas as características do comprimido como a forma e a dureza. Estas propriedades são definidas não só pelas características do pó ou grânulos a comprimir como também pelos parâmetros de processo da máquina de compressão. Antes de um lote industrial de comprimidos ser libertado para o mercado este deve ser submetido a testes de controlo de qualidade, particularmente ao ensaio de dissolução. Um decréscimo nos valores resultantes deste ensaio reflete alterações na qualidade da forma farmacêutica que podem ser devidas a desvios nos parâmetros e condições ambientais em que são realizadas as diferentes operações unitárias e aos atributos das matérias-primas e do produto intermédio.

Foram detetados alguns lotes de comprimidos de substância X cujos resultados do ensaio de dissolução apresentam valores fora da tendência relativamente aos ensaios de dissolução de outros lotes. Este trabalho foca-se na deteção da origem dos referidos desvios. Deste modo foram realizados ensaios de calorimetria diferencial de varrimento, espectroscopia de infravermelho próximo, microscopia ótica e difração de raios-X para promover o entendimento das variações observadas. Foram igualmente estudados 54 registos de lote e comparados os parâmetros de fabrico, a montante da compressão, e lotes de matérias-primas utilizados em cada um. Os resultados das análises realizadas não demonstraram relação entre o lote de matéria-prima utilizado e os parâmetros de fabrico com a qualidade do produto acabado.

Infelizmente não foi possível retirar conclusões relativamente à origem dos desvios observados no ensaio de dissolução de alguns lotes, no entanto foi possível concluir que é improvável que a substância ativa e a máquina de compressão se encontrem na origem dos mesmos, dado que os ensaios realizados não apresentaram diferenças entre os lotes de substância ativa e os parâmetros de fabrico analisados não apresentam relação com a qualidade do produto final.

Palavras-chave:

Compressão, dissolução, polimorfismo, espectroscopia, difração.

Abstract

This Master thesis focuses on compression, in order to evaluate how to process parameters and environmental conditions affect the characteristics of the pharmaceutical form.

The oral route is the most common route for the administration of drugs, being the tablet the most used pharmaceutical form for administration for this route, due of its advantages over other pharmaceutical forms.

The compression is the unitary operation that allows obtaining tablets and it's realized in a compression machine. This operation is one of the most important operations because it is at this moment that the characteristics, as shape and hardness of the tablet, are determined. These properties are defined not only by the characteristics of the powder or granules to be compressed but also by the process parameters of the compression machine.

Before an industrial batch of tablets is released to the market this should be subjected to quality control tests, particularly the dissolution test. A decrease in the result values of this test reflects changes in the quality of the pharmaceutical form, which may be due to deviations in the environmental parameters and conditions in which the different unit operations and the attributes of the raw materials and the intermediate product are carried out.

There were been detected some batches of substance X whose dissolution test results show out-of-trend values from the dissolution tests of the other batches. The present work focuses on detecting the origin of these deviations. Differential scanning calorimetry, near infrared spectroscopy, optical microscopy and x-ray diffraction were performed to the substance X. 54 batch records were also studied and the manufacturing parameters upstream of the compression and batches of raw materials used in each final product batch were compared. The analyses results did not show a relation between the batch of raw material used and the parameters of manufacture with the quality of the finished product.

Unfortunately, it was not possible to draw conclusions regarding the origin of the deviations observed in the dissolution test for some batches; however, it is possible to conclude that the active substance and the compression machine are unlikely to be present, since the tests carried out did not differences between the batches of active substance and the manufacturing parameters analyzed are not related to the quality of the final product.

Keywords:

Tableting, dissolution, polymorphism, spectroscopy, diffraction.

Índice

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Comprimidos	3
1.1.1. Biodisponibilidade.....	3
1.2. Produção de comprimidos	4
1.2.1. Formulação	4
1.2.2. Compressão	5
1.2.3. Períodos temporais da compressão	11
1.3. Controlo de qualidade.....	14
2. EXPOSIÇÃO DO CASO DE ESTUDO.....	17
2.1. Caso de estudo	19
2.2. Objetivos	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS	23
3.1. Materiais.....	25
3.2. Métodos.....	25
3.2.1. Calorimetria Diferencial de Varrimento	25
3.2.2. Espectroscopia de Infravermelho Próximo	25
3.2.3. Difração de Raios X.....	26
3.2.4. Análise Microscópica	26
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1. Registos de Lote.....	31
4.2. Calorimetria Diferencial de Varrimento	36
4.3. Espectroscopia de Infravermelho Próximo	38
4.4. Difração de Raios X.....	40
4.5. Análise Microscópica	41
5. CONCLUSÃO	43
6. SUGESTÕES PARA TRABALHO FUTURO	47
BIBLIOGRAFIA.....	51
ANEXOS.....	55

Índice de figuras

Figura 1 - Desintegração de comprimidos.....	4
Figura 2 - Vista de topo de uma máquina de compressão rotativa.....	6
Figura 3 - Ilustração esquemática dos eventos envolvidos na compressão numa máquina rotativa.....	7
Figura 4 - Sequência de compressão numa máquina rotativa.....	8
Figura 5 - Sequência de operações utilizadas na produção de comprimidos, de acordo com o método de granulação.....	11
Figura 6 - Deformação dos materiais.	12
Figura 7 - Esquema de forças aplicadas durante o processo de compressão.....	13
Figura 8 - Períodos temporais da compressão.....	14
Figura 9 - Média dos ensaios de dissolução realizados aos comprimidos da substância X, entre Agosto de 2009 e Outubro de 2012.	20
Figura 10 - Relação entre os dias decorridos entre a pesagem da substância ativa e a compressão, e o ensaio de dissolução.	33
Figura 11 - Comparação dos valores de entalpia e temperatura de fusão obtidos no ensaio de DSC.....	37
Figura 12 - Espectros NIR dos 48 ensaios realizados à substância X.	39
Figura 13 - Espectros de difração raio-X.....	40

Índice de tabelas

Tabela 1 - Atributos de qualidade de um comprimido e respetivos ensaios de controlo.....	15
Tabela 2 - Tabela sumário dos registos de lote analisados.....	31
Tabela 3 - Tempo de contacto durante a compressão de cada lote de comprimidos de substância X.	35
Tabela 4 - Resultados laboratoriais do ensaio de DSC.	37
Tabela 5 - Quartis do tamanho de partícula (µm) das amostras.....	41

Lista de acrónimos

DSC	Calorimetria Diferencial de Varrimento (Differential Scanning Calorimetry)
NIR	Espetroscopia de Infravermelho Próximo (Near Infrared Spectroscopy)
XRPD	Difração de Raio-X (X-Ray Powder Diffraction)
IPC	Controlo de Qualidade em Processo (In Process Control)

1. INTRODUÇÃO



A administração de formas farmacêuticas sólidas orais constitui a via de administração mais usual, sendo, portanto, a mais produzida e divulgada pela indústria farmacêutica.

De entre as diversas formas de apresentação que as formas farmacêuticas sólidas podem apresentar (pellets, cápsulas ou granulados), os comprimidos representam aquela mais comumente utilizada.

1.1. Comprimidos

Comprimido define-se, segundo a *Farmacopeia Portuguesa 9.4.*, como “*preparações sólidas contendo uma dose de uma ou de várias substâncias ativas*”. O comprimido possui diversas vantagens, quando comparado com outras formas farmacêuticas, como por exemplo, fácil manuseio e identificação, portabilidade, resistência à contrafação, maior estabilidade física, química e microbiológica, administração de uma única dose exata e uma produção industrial relativamente barata, com processos robustos e controlados, dando origem a lotes de qualidade consistente.

A Farmacopeia distingue vários tipos de comprimidos para a administração oral. Estes podem ser, comprimidos revestidos, não revestidos, efervescentes, solúveis, dispersíveis, orodispersíveis, de libertação modificada, gastrorresistentes, comprimidos para utilizar na cavidade bucal e liofilizados orais.

Os comprimidos gastrorresistentes são “comprimidos de libertação modificada destinados a resistir ao suco gástrico e a libertar a ou as substâncias ativas no suco entérico”[1]. Esta característica é fornecida ao comprimido através da aplicação de revestimentos constituídos por diversos excipientes. É este o tipo de comprimido analisado no presente trabalho.

1.1.1. Biodisponibilidade

A administração oral de uma forma farmacêutica sólida, nomeadamente de um comprimido, segue-se de variados acontecimentos que conduzem até à absorção do fármaco pelo organismo. Após ser administrado, o comprimido desintegra-se, evento este que consiste na transformação do comprimido em partículas menores, aumentando desta forma a área do fármaco exposta aos fluídos do aparelho digestivo (Figura 1) [2]. Quanto mais pequenas forem as partículas da forma farmacêutica, mais rápida e eficaz é a sua velocidade de dissolução. Após a dissolução do fármaco no fluído gastrointestinal este é absorvido na corrente sanguínea. A velocidade e extensão da dissolução do fármaco é,

por isso, um fator importante para avaliar a sua biodisponibilidade no organismo, ou seja, a quantidade de fármaco dissolvido na corrente sanguínea [3,4].

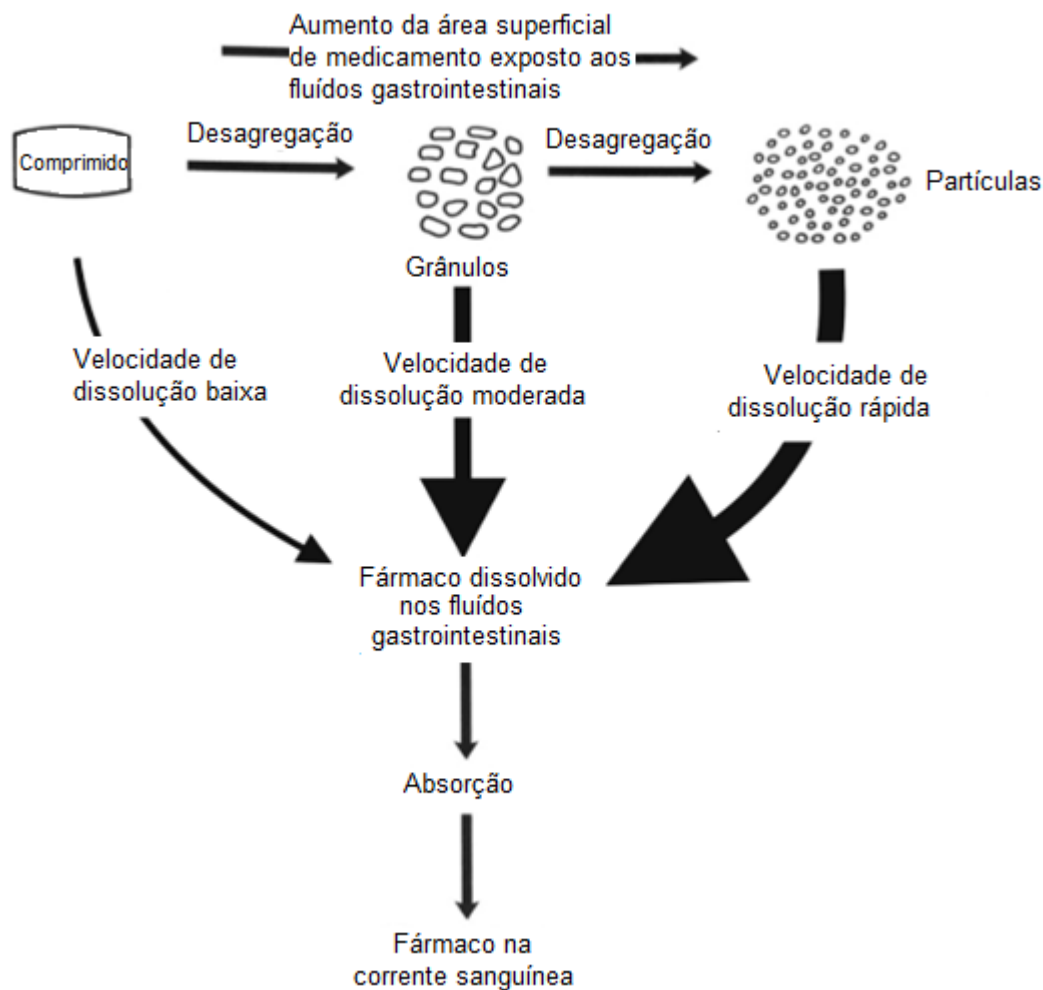


Figura 1 - Desintegração de comprimidos [2].

1.2. Produção de comprimidos

1.2.1. Formulação

A mais importante característica de um sistema de administração de fármacos é a capacidade da libertação do fármaco em quantidade e velocidade suficientes no local de ação. Antes da produção de uma nova forma farmacêutica é fundamental proceder a estudos de formulação. Estes incluem investigação de pré-formulação com o objetivo de identificar todas as propriedades físico-químicas da substância ativa em questão, e dos excipientes, que possam influenciar a formulação, as propriedades farmacocinéticas do fármaco e o método de fabrico do produto final [5,6,7].

Durante o desenvolvimento de formulações a serem utilizadas para a produção de comprimidos é necessário ter em consideração os seguintes aspetos:

- Dose de substância(s) ativa(s);
- Estabilidade da(s) substância(s) ativa(s) e do produto final;
- Solubilidade, densidade e compressibilidade da(s) substância(s) ativas(s);
- Seleção dos excipientes;
- Produção industrial, incluindo a definição do método de granulação, do tipo de máquina de compressão, entre outros aspetos, assegurando a eficiência económica e uma prática produção dos lotes necessários;
- Condições ambientais (controlo de humidade e temperatura);
- Desintegração do comprimido e biodisponibilidade da(s) substância(s) ativa(s) após administração do comprimido;
- *Compliance*, ou seja, o comprimido deve possuir uma aparência adequada às necessidades do paciente, incluindo cor, tamanho, sabor, de modo a facilitar a conformidade da terapêutica por este [5,8].

A seleção dos excipientes é um dos fatores cruciais durante a formulação pois estes são essenciais para o desenvolvimento da forma farmacêutica e determinam a sua qualidade e desempenho. Consoante a sua função, os excipientes podem ser classificados em aglutinantes, deslizantes, diluentes, anti-aderentes, lubrificantes e desintegrantes [9].

1.2.2. Compressão

O nome “comprimido”, derivado do latim *compressi*, reflete que o principal método para a produção desta forma farmacêutica é a compressão de um pó num espaço confinado. Em produções industriais a compressão é, portanto, a operação unitária que permite a obtenção de comprimidos, sendo realizada numa máquina de compressão. As principais ferramentas para ocorrer a compressão são dois punções, superior e inferior, e uma matriz, que formam uma estação da máquina de compressão. A matriz determina o diâmetro ou forma do comprimido; os punções exercem forças contrárias dentro da matriz que contém a formulação farmacêutica em forma de pó ou grânulos, comprimindo a mesma, dando origem ao comprimido.

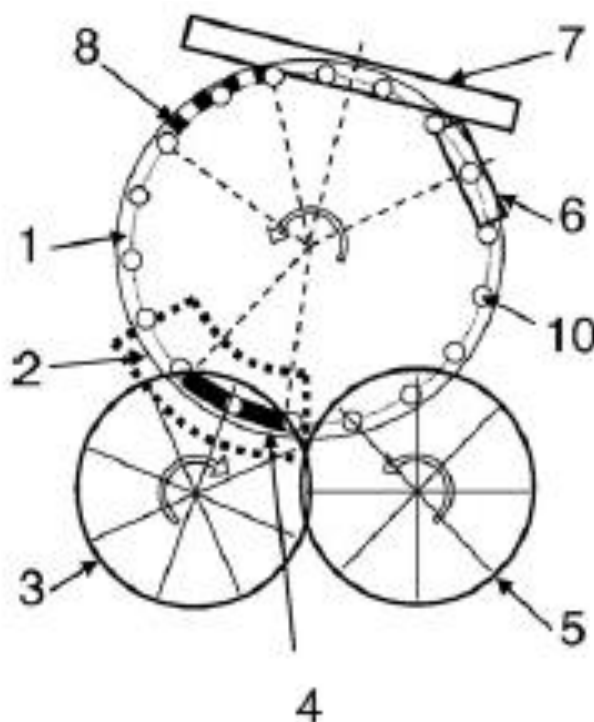
Existem diversas máquinas de compressão, com variadas formas e tamanhos, mas que se dividem essencialmente em dois tipos, excêntricas ou rotativas. As máquinas excêntricas possuem apenas uma estação constituída por uma matriz e dois punções, permitindo a compressão de dezenas a centenas de comprimidos por minuto. As máquinas rotativas, pelo contrário, possuem múltiplas estações de compressão, o que permite a produção de milhares de comprimidos por minuto. Por permitirem uma maior

produção de comprimidos num menor espaço de tempo as máquinas rotativas são as preferidas por excelência em produção à escala industrial. A Figura 2 ilustra a vista de topo de uma máquina de compressão rotativa.

Uma máquina de compressão rotativa, tal como o nome indica, possui as matrizes dispostas num prato circular e tanto o prato das matrizes como os punções efetuam um movimento rotativo em simultâneo, pelo que uma matriz possui sempre um par de punções associado. O movimento vertical dos punções é controlado pela trajetória da calha de apoio aos mesmos, perpassando por câmaras e rolos, que promovem a subida ou descida dos punções, controlando deste modo o volume de pó que é introduzido na matriz e a pressão aplicada aquando a compressão.

O processo de compressão pode ser dividido em 3 momentos (Figura 3):

1. Enchimento da matriz e ajuste de massa
2. Pré-compressão e compressão
3. Ejeção do comprimido



*Figura 2 - Vista de topo de uma máquina de compressão rotativa;
1-prato de matrizes, 2-câmara de enchimento, 3-régua de enchimento com vários compartimentos interligados, 4-área de enchimento das matrizes, 5-calha de controlo de massa, 6-rolo de pré-compressão, 7-rolo de compressão, 8-câmara de ejeção, 10-matriz. [10]*

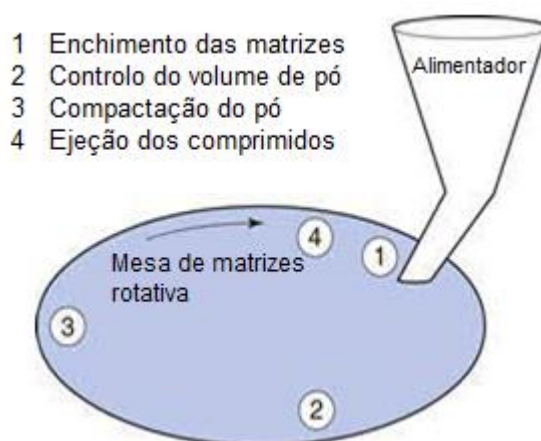


Figura 3 - Ilustração esquemática dos eventos envolvidos na compressão numa máquina rotativa. [9]

O enchimento da matriz é realizado com a alimentação do pó pelo alimentador, cuja abertura inferior se encontra junto ao prato das matrizes. O pó escoia gravitacionalmente para o prato de matrizes onde é espalhado sobre uma área grande, pela régua de enchimento que possui vários compartimentos interligados, de modo a dar tempo a que as matrizes se encham. A calha de apoio aos punções inferiores conduz os mesmos para a posição mais baixa, permitindo um enchimento da matriz acima do volume necessário. Depois de este enchimento excessivo o punção inferior é ajustado para uma posição constante enquanto passam por uma calha de controlo de massa que reduz a quantidade de pó nas matrizes para a quantidade desejada. Esta posição constante, denominada profundidade da matriz, é medida como a distância da face do punção inferior à superfície do prato de matrizes. Dado que o enchimento da matriz é volumétrico, o ajuste do punção inferior a uma altura constante permite a obtenção do mesmo volume de pó em todas as matrizes que passam por esta estação. Deste modo, o volume de pó inserido na matriz é afetado pela densidade do mesmo. Após o ajuste de quantidade de pó pela calha de controlo de massa, o excesso de material é direcionado para um canal de recirculação para o alimentador, de modo a que possa ser novamente utilizado. O processo de compressão é iniciado quando o punção superior passa pelo rolo de compressão de menor diâmetro, denominado rolo de pré-compressão, acontecendo o mesmo ao punção inferior. Desde modo o punção superior entra na matriz enquanto o punção inferior sobe ligeiramente dentro da matriz, ocorrendo a pré-compressão. De seguida os punções superior e inferior passam pelos rolos de compressão, rolos estes de maior diâmetro do que os rolos de pré-compressão, aplicando uma força maior, quando

comparada com a força aplicada aquando a pré-compressão, dando-se assim a compressão do pó e a obtenção do comprimido. Após a compressão o punção superior sai da matriz, devido à forma da sua calha de apoio, e o punção inferior é elevado até ligeiramente acima da sua superfície, ejetando assim o comprimido da matriz. Após a sua ejeção o comprimido embate numa régua de rasura, que está fixa na régua de enchimento, descendo a calha de escoamento para dentro de um recipiente que coleta os comprimidos. Nesta fase os punções inferiores voltam a descer, iniciando um novo ciclo de compressão [9,11,12].

A Figura 4 ilustra a sequência de compressão numa máquina rotativa.

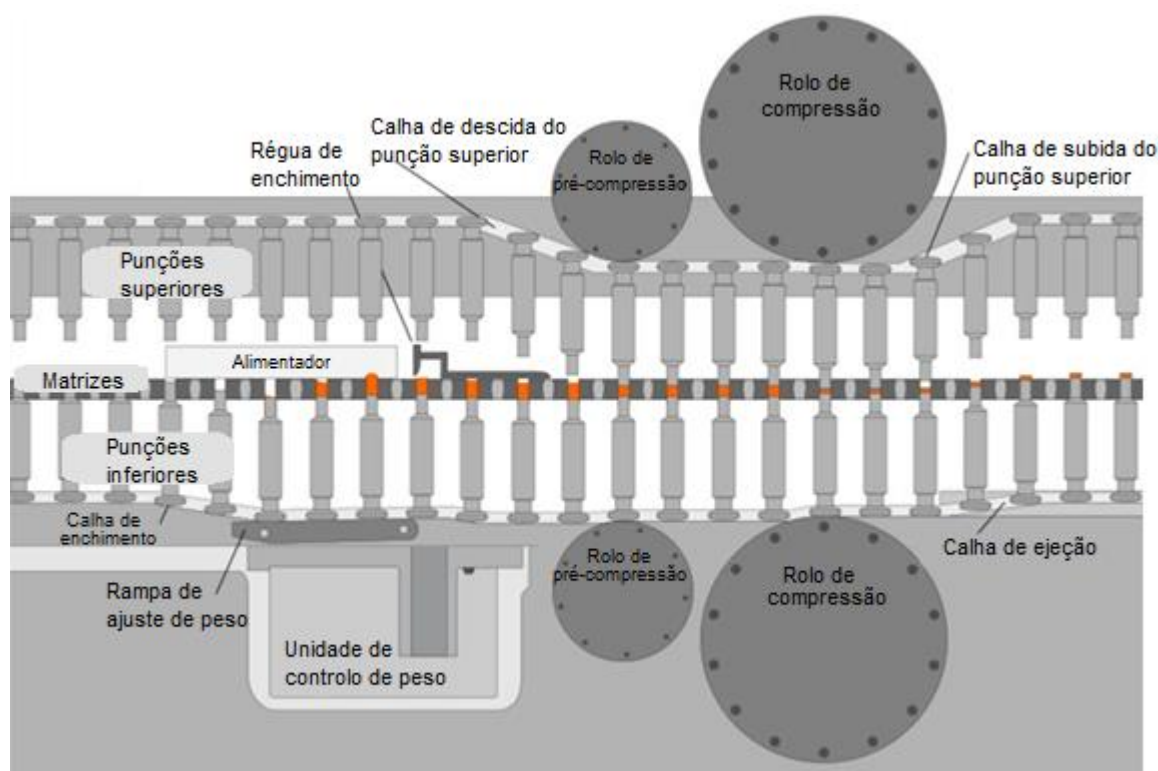


Figura 4 - Sequência de compressão numa máquina rotativa.[13]

As características do pó a comprimir são importantes para a obtenção de comprimidos em conformidade com os parâmetros de segurança, eficácia e qualidade. Algumas destas características são definidas pelas máquinas de compressão. Neste aspeto é requerido que o material possua uma boa compressibilidade e fluidez, esta última fundamental para permitir um escoamento adequado do alimentador da máquina para as matrizes. A forma esférica é a melhor forma geométrica para garantir as referidas características. Neste caso torna-se essencial que as matérias-primas sejam granuladas, sozinhas ou combinadas com um diluente, de modo a que formem grânulos que possam

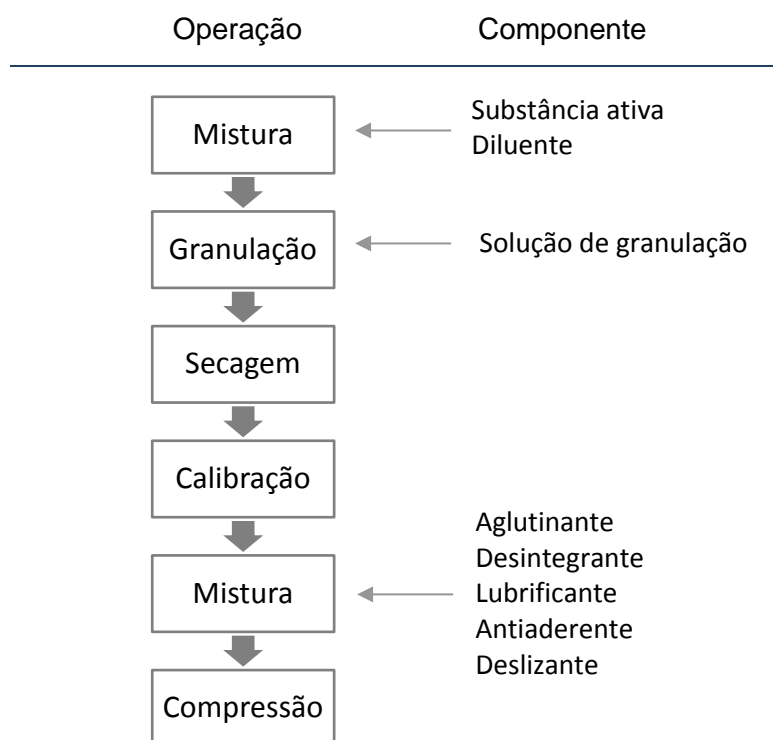
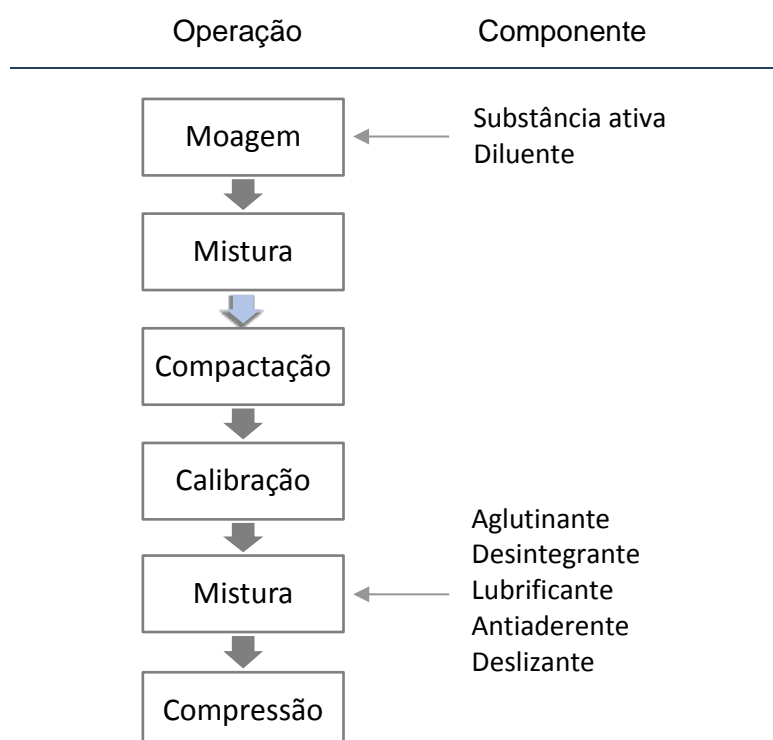
ser comprimidos. A granulação é um processo de aglomeração onde pequenas partículas são aglutinadas em aglomerados de maiores dimensões.

Existem duas vias principais para a preparação de comprimidos. Se os constituintes da formulação são compressíveis e compactáveis, a sua compressão direta pode ser realizada; caso contrário, há que granular todos ou parte dos constituintes da formulação, o que pode ser feito por granulação por via húmida ou granulação a seco (Figura 5) [6].

A granulação por via húmida é o processo em que uma solução de granulação é adicionada a um pó, sob qualquer tipo de agitação, que origina os grânulos. Este tipo de granulação é realizado mais frequentemente num granulador de corte ou num leito fluidizado, onde são colocadas as matérias-primas e, inicialmente, misturadas a seco, de modo a obter uma mistura homogénea. A granulação pode ser realizada a qualquer matéria-prima da formulação, no entanto, é mais comum a granulação à substância ativa, juntamente com diluentes e desintegrantes. Depois de misturados a seco os pós são granulados através da aspersão de uma solução de granulação sobre os mesmos. Por último, o granulado húmido é seco numa estufa ou num secador de leito fluidizado. Devido à dificuldade em controlar o tamanho dos grânulos durante a granulação, é possível que se formem grânulos de grandes dimensões que devem ser calibrados. Os grânulos são de seguida transferidos para um misturador onde são misturados com deslizantes, desintegrantes e lubrificantes, ficando aptos para serem comprimidos [9]. Após a realização de uma granulação por via húmida os grânulos devem ser caracterizados em termos de humidade, pois este aspeto é difícil de controlar na granulação. A humidade afeta as características de compressão dos grânulos e a velocidade de libertação do fármaco do comprimido. Os principais fatores que afetam a humidade dos grânulos são: forma e tamanho das partículas, viscosidade da solução de granulação e o tipo de agitação [8].

A granulação a seco consiste num processo mais simplificado quando comparado com a granulação por via húmida, pois não há a adição de uma solução de granulação. Este processo consiste na moagem das matérias-primas, seguida de uma mistura a seco das mesmas. Esta mistura é comprimida em comprimidos de grandes dimensões denominados *slugs*. Os *slugs* são calibrados para de seguida serem misturados com outros excipientes, por exemplo, lubrificantes e desintegrantes, resultando em grânulos aptos para a compressão [8].

A compressão direta, tal como o nome indica, consiste na moagem e mistura de todas as matérias sendo, de seguida, diretamente comprimidas [8].

Granulação por via húmidaGranulação a seco

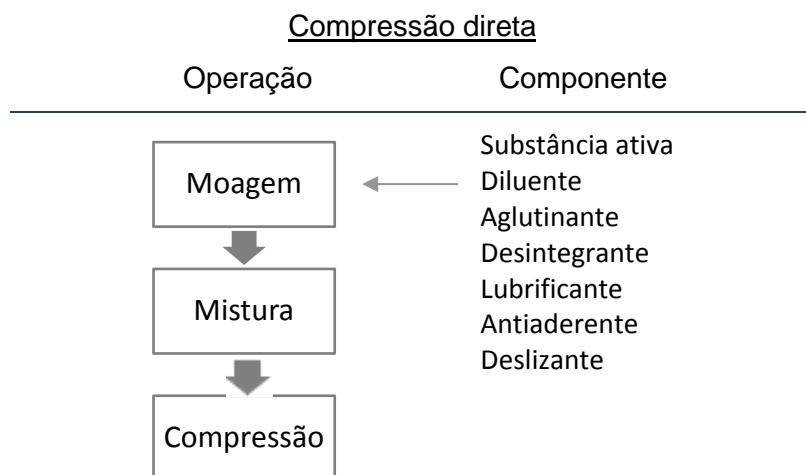


Figura 5 - Sequência de operações utilizadas na produção de comprimidos, de acordo com o método de granulação [8,14].

O processo industrial para a obtenção de comprimidos consiste nas várias operações individuais, cada uma delas denominada operação unitária. Moagem e mistura são exemplos de operações unitárias que, independentemente do processo de granulação utilizado, são necessárias pois, nem sempre as partículas das matérias-primas possuem o tamanho desejado e não é comum a produção de comprimidos em que o único constituinte é a substância ativa pois, como referido anteriormente, esta pode não possuir as características desejadas ou ideais.

1.2.3. Períodos temporais da compressão

Durante a compressão, o volume do granulado é reduzido, resultando na deslocação da fase gasosa do material. O aumento da força exercida sobre o material origina deformação e rearranjo do mesmo. Nesta fase podem ocorrer 3 tipos de deformação (Figura 6):

- **Deformação elástica** – consiste numa deformação reversível, ou seja, após a remoção da força o material volta à forma em que se encontrava;
- **Deformação plástica** – ocorre quando se excede o limite elástico do material, traduzindo-se na deformação permanente do material. É um processo dependente do tempo, quanto maior for a duração da força aplicada maior é a deformação do material;

- **Fratura quebradiça** – ocorre após se exceder o limite elástico do material se a força de cisalhamento entre as partículas for maior do que a resistência à tração ou a força de rutura. Nestas condições, as partículas de maiores dimensões são quebradas em partículas mais pequenas [11].

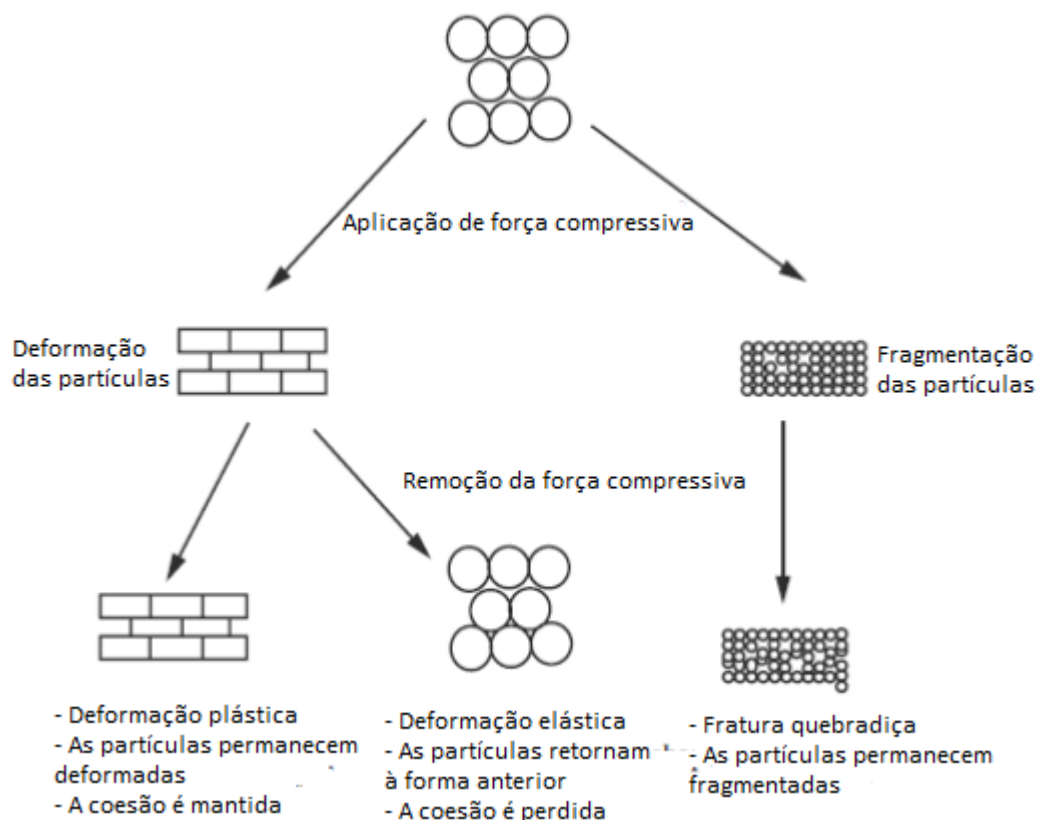


Figura 6 - Deformação dos materiais[15].

É extensamente referido na literatura que alterações nos parâmetros de compressão, sejam exemplo, força de compressão e velocidade da máquina, são refletidos na qualidade final do comprimido. Assim, é projetável que a alteração de um tipo de máquina de compressão para outra, ou até mesmo a mudança de velocidade de compressão na mesma máquina, leva a alterações nas características do comprimido, como a espessura, dureza e velocidade de desintegração/dissolução [16].

A Figura 7 ilustra a força exercida sobre os grânulos nas diferentes fases do ciclo de compressão.

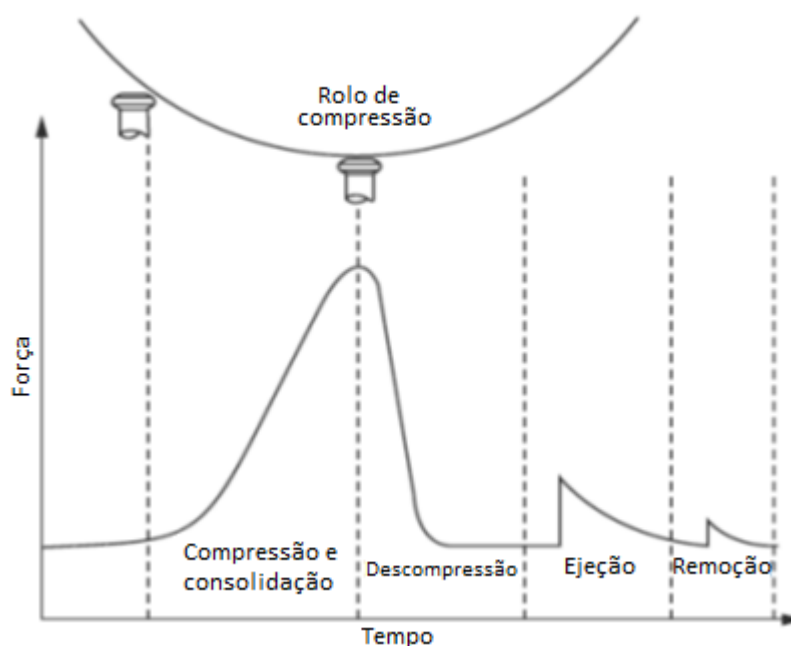


Figura 7 - Esquema de forças aplicadas durante o processo de compressão [11].

Adicionalmente às fases de compressão, o ciclo de compressão está dividido em períodos temporais:

- **Tempo de consolidação** – tempo que decorre até ser atingida a força máxima;
 - **Tempo de compressão** – tempo de compressão à força máxima;
 - **Tempo de contacto** – tempo de compressão e descompressão, excluindo o tempo de ejeção;
 - **Tempo de ejeção** – tempo que a ejeção demora a decorrer;
 - **Tempo de residência** – tempo em que o pó se encontra dentro da matriz.
- [16,17].

Visualizando agora a Figura 7, numa perspetiva dos períodos de tempo do ciclo de compressão, observa-se o seguinte panorama representado na Figura 8.

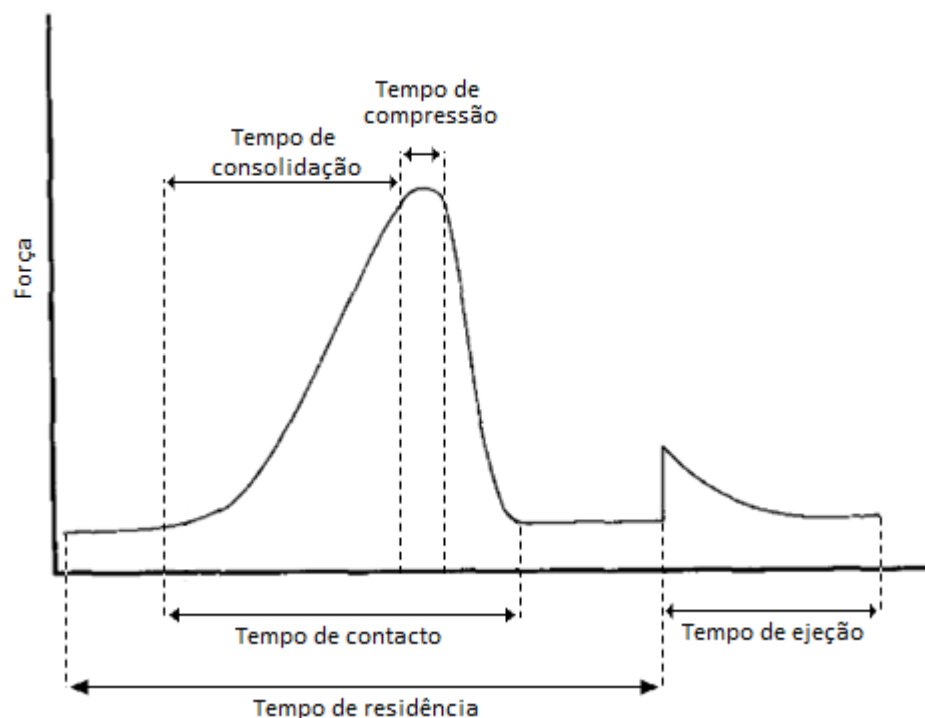


Figura 8 - Períodos temporais da compressão[16].

1.3. Controlo de qualidade

Antes de serem libertados para o mercado os comprimidos são sujeitos a rigorosos testes de controlo de qualidade de modo a certificar que possuem padrões farmacotécnicos que asseguram a sua qualidade, eficácia e segurança. Os principais atributos a avaliar na maioria dos comprimidos estão listados na Tabela 1.

Como explicado no subcapítulo 1.1.1. *Biodisponibilidade*, a eficácia dos comprimidos está dependente da dissolução do fármaco nos fluídos gastrointestinais, seguida da sua absorção para a corrente sanguínea. A dissolução é definida como a quantidade de substância ativa que transita para solução por unidade de tempo. O ensaio de dissolução é um dos ensaios de controlo de qualidade mais importantes que se pode fazer a uma forma farmacêutica sólida. Este funciona como uma previsão da biodisponibilidade do fármaco no organismo, dado que consegue medir a velocidade de libertação de um fármaco de uma forma farmacêutica.

Tabela 1 - Atributos de qualidade de um comprimido e respectivos ensaios de controlo [8].

Ensaio	Especificação
Dureza Friabilidade	Deve ser suficientemente duro e resistente ao choque e abrasão para resistir ao manuseamento durante o fabrico, embalagem, transporte e utilização.
Uniformidade de teor Uniformidade de massa	Cada unidade deve ser uniforme em massa e conteúdo de substância ativa.
Ensaio de dissolução	Os comprimidos devem possuir uma velocidade de dissolução adequada, que permita a biodisponibilidade da substância ativa.
Ensaio macroscópico	Os comprimidos devem apresentar uma aparência elegante e devem ter o tamanho, forma, cor e qualquer outra marca identificativa do produto.

O ensaio de dissolução é realizado a 6 comprimidos, retirados aleatoriamente de um lote, e deve apresentar valores de libertação de substância ativa definidos pela Farmacopeia Americana. São diversos os fatores que podem influenciar a velocidade de dissolução *in vitro*, divididos entre as seguintes classes:

- Fatores relacionados com as propriedades físico-químicas da substância ativa;
- Fatores relacionados com a formulação;
- Fatores relacionados com a forma farmacêutica;
- Fatores relacionados com o equipamento do ensaio de dissolução;
- Fatores associados com os parâmetros do ensaio de dissolução.

Relativamente às propriedades físico-químicas da substância ativa um dos fatores que mais pode afetar a solubilidade é o polimorfismo da mesma, ou seja, diferentes estruturas cristalinas de uma mesma molécula. Também o tamanho e morfologia das partículas são determinantes para a solubilidade, pois fazem variar a área superficial das partículas de fármaco. A dissolução é também afetada pela composição da formulação e método de fabrico, incluindo quantidade e tipo de excipientes, tamanho e distribuição dos grânulos, quantidade e tipo de desintegrante e os parâmetros de compressão. Estes últimos são de tamanha importância pois a força e velocidade de compressão afetam a dureza e espessura dos comprimidos que por sua vez afetam a velocidade de desintegração e dissolução da forma farmacêutica/partículas. Outros fatores que afetam a dissolução de uma forma farmacêutica incluem os fatores ambientais durante a produção, nomeadamente a humidade, as condições de armazenamento e a aproximação do prazo de validade das matérias-primas [18].

2. EXPOSIÇÃO DO CASO DE ESTUDO



2.1. Caso de estudo

Esta dissertação foi desenvolvida com base nos dados de formulação, fabrico e controlo de qualidade de comprimidos revestidos de um medicamento fabricado pela Sofarimex – Indústria Química e Farmacêutica, doravante designado por substância X.

Foram identificados internamente desvios da tendência nos ensaios de dissolução dos comprimidos da substância X. Este trabalho consiste em encontrar a origem dos referidos desvios, sendo que foi desenvolvido em diferentes fases, iniciando pela recolha de dados, seguido pela análise de dados, seleção dos lotes de produto acabado desejáveis, seleção dos lotes de substância ativa utilizados em cada lote e análise das amostras de substância ativa em laboratório.

Recolha de Dados - Foram recolhidos dados dos registos de pesagem, da norma de fabrico, dos registos de IPC e dos boletins analíticos. Estes dados foram analisados de forma a identificar quais os lotes com desvios nos resultados do ensaio de dissolução. A Figura 9 consiste na média dos ensaios de dissolução realizados aos comprimidos, entre Agosto de 2009 e Outubro de 2012. A partir da figura é possível observar que os resultados do ensaio de dissolução apresentam oscilações, como seria de esperar, no entanto, alguns lotes apresentam resultados do ensaio de dissolução mais desviados daquela que se considera a tendência dos resultados dos ensaios de dissolução. Estas variações podem não só ser devidas às propriedades dos comprimidos, mas também às condições do próprio ensaio, dado que o próprio método de análise pode originar pequenas variações. No entanto, espera-se que o ensaio de dissolução seja confiável pelo que oscilações tão elevadas como as verificadas na Figura 9 devem ser analisadas de modo a descobrir a origem das mesmas.

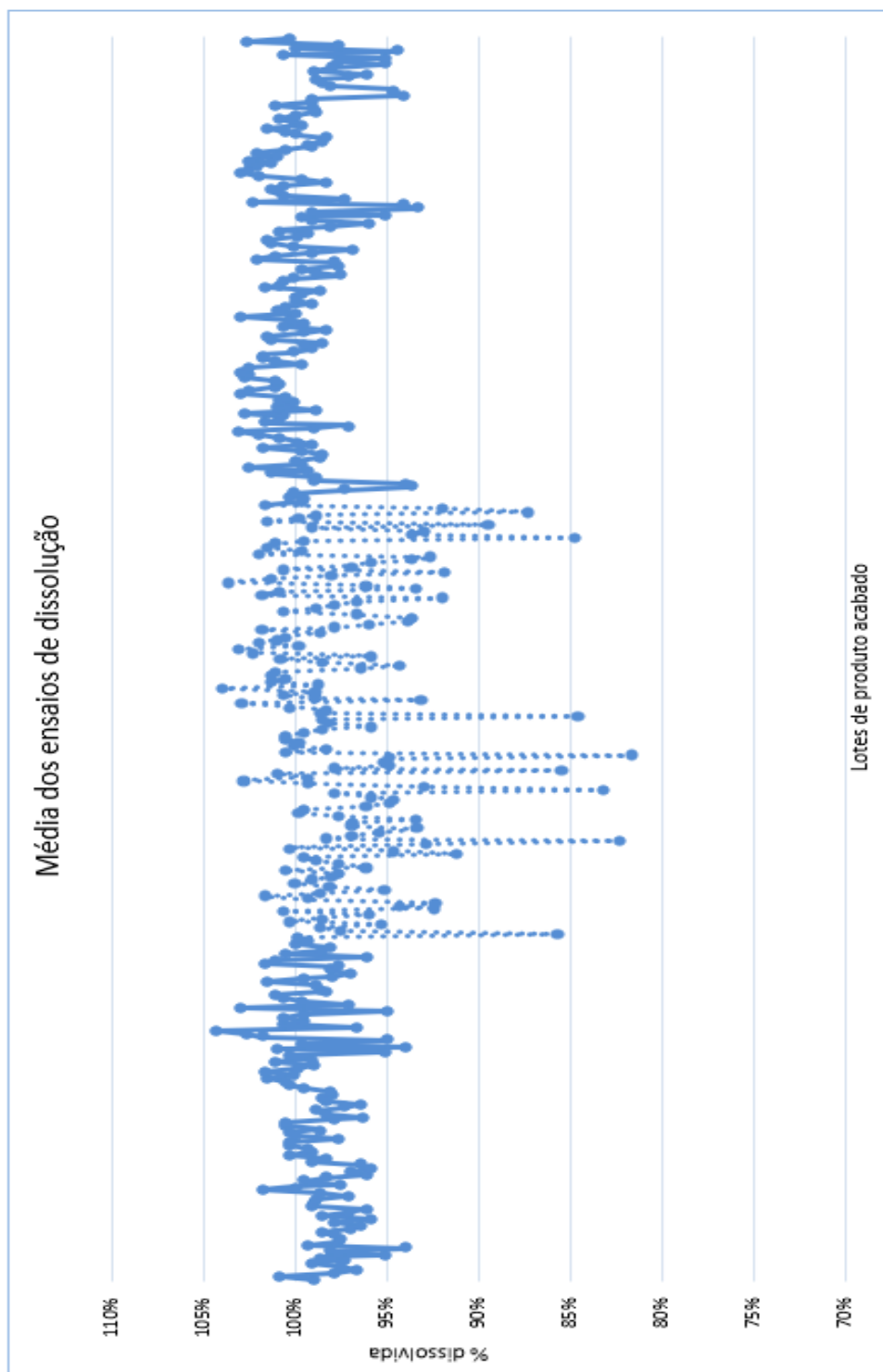


Figura 9 - Média dos ensaios de dissolução realizados aos comprimidos da substância X, entre Agosto de 2009 e Outubro de 2012.

De referir que, nos lotes em estudo, não se verificaram lotes fora da especificação, apenas foram detetados lotes cujos comprimidos apresentavam resultados do ensaio de dissolução fora da tendência. Quer-se dizer com isto que, como é possível observar no Figura 9, desde Agosto de 2009 até Novembro de 2010 os lotes apresentavam uma média de substância ativa dissolvida entre 94% e 104%, valores estes que desceram

consideravelmente entre Novembro de 2010 e Novembro de 2011, para valores entre 82% e 104%, definindo-se este o período de tempo em que ocorreram os desvios de tendência (secção a pontilhado). Foi definido como limite inferior, para o presente estudo, um valor para a dissolução de 90% para a substância ativa, dado que entre 90% e 95% existe uma quantidade relativamente elevada de lotes e são poucos os lotes (apenas 9) que apresentam velocidades de dissolução iguais ou inferiores a 90%. Foi dada uma maior relevância a estes lotes devido à restrição de tempo que o estudo apresenta, no entanto, não foi negligenciado o desvio de tendência que alguns dos restantes lotes, no período de tempo suprarreferido, apresenta.

Os lotes imediatamente anteriores e posteriores a esses 9 lotes foram selecionados, tal como lotes de períodos variados, alguns com velocidade de dissolução dentro da tendência e outros com desvios da tendência, num total de 54 lotes.

Estes 54 lotes foram analisados e foram retirados os seguintes dados (lista completa no Anexo I):

- ▶ Mapa de pesagens
 - ❖ Número de lote de cada matéria-prima
 - ❖ Quantidade de cada matéria-prima pesada
- ▶ Norma de fabrico
 - ❖ Parâmetros de fabrico
 - ❖ Controlo de qualidade em processo (IPC)
- ▶ Boletim analítico de produto acabado
 - ❖ Resultados do controlo de qualidade realizado ao produto acabado

A análise do mapa de pesagens permitiu determinar os lotes de substância ativa utilizados em cada lote de produto acabado. Foram selecionados, e recolhidas amostras em Farmacoteca, 16 lotes de substância ativa, sendo que um deles foi utilizado apenas num período anterior à ocorrência dos desvios, 3 deles foram utilizados na produção de lotes com velocidades de dissolução acima de 95% e os restantes foram utilizados tanto em lotes com desvios de tendência no ensaio de dissolução como em lotes com dissolução superior a 95%. Estas amostras foram analisadas em diferentes aspetos, com ensaios de calorimetria diferencial de varrimento, espectrometria de infravermelho próximo, difração de raios X e microscopia eletrónica. Estes ensaios são explicados detalhadamente no capítulo 3 e os seus resultados no capítulo 4.

Simultaneamente, foram analisados os dados recolhidos dos registos de lote. Compararam-se os lotes das matérias-primas utilizados nos diferentes lotes de produto

acabado e todos os parâmetros de fabrico, com foco no processo a montante da compressão.

Na produção industrial de comprimidos da substância X na Sofarimex foram utilizadas 4 máquinas de compressão, Korsch XL, Fette 1200, Unipress 20 e Unipress 27. Estas máquinas possuem características diferentes pelo que foi também analisada a velocidade de compressão em cada máquina. No *Capítulo 4* este assunto irá ser novamente abordado.

2.2. Objetivos

O objetivo deste trabalho é a identificação dos atributos das matérias-primas e dos parâmetros de processo de granulação e compressão que possam originar alterações dos valores dos atributos para os comprimidos, com impacto negativo na sua qualidade, tal como aferida por ensaios farmacotécnicos, particularmente através do ensaio de dissolução realizado aos comprimidos de substância X produzidos pela Sofarimex.

Uma vez identificadas as causas do problema, pretende-se propor soluções para a sua resolução com vista a otimizar e aumentar a rentabilidade do processo.

3. MATERIAIS E MÉTODOS



3.1. Materiais

O material analisado em laboratório foram 16 amostras de substância ativa de diferentes lotes (Sofarimex).

3.2. Métodos

3.2.1. Calorimetria Diferencial de Varrimento

A análise de calorimetria diferencial de varrimento (differential scanning calometry – DSC) permite determinar a temperatura e entalpia de fusão, a temperatura de transição vítrea, bem como a temperatura e energia de transição de fase cristalina de um material. Esta análise mede a quantidade de energia absorvida ou libertada por uma amostra quando esta é aquecida ou arrefecida [19]. Os resultados do ensaio consistem em Figuras de tempo *versus* fluxo de calor, denominados termogramas.

No presente trabalho foi realizada uma análise de calorimetria diferencial de varrimento a cada uma das 16 amostras de substância X, com o objetivo de determinar a temperatura e entalpia de fusão, bem como observar a existência de transições vítreas e alterações do estado cristalino, pois estes dados permitem a deteção de polimorfos dos materiais.

Os ensaios de DSC foram realizados num calorímetro diferencial de varrimento (DSC Q200, USA). Para a análise foram pesados entre 3 a 5 mg de substância ativa, em cadinhos de alumínio, sendo estes posteriormente fechados hermeticamente com um selador de cadinhos. A rampa de aquecimento das amostras foi de 10 °C/min, ou seja, em cada minuto a temperatura foi aumentada em 10 °C. O ciclo de aquecimento foi variável entre as várias amostras, de modo a serem testados vários ciclos de aquecimento, sendo, no entanto, possível observar em todos os termogramas o período de fusão da amostra. O ensaio foi realizado sob atmosfera de azoto, e foi utilizado um cadinho de referência vazio. A calibração do equipamento foi efetuada com amostras de índio, com azoto a 50 mL/min.

3.2.2. Espectroscopia de Infravermelho Próximo

A espectroscopia de infravermelho próximo (Near Infrared Spectroscopy – NIR) é uma técnica espectroscópica rápida e não destrutiva que abrange uma porção do espectro eletromagnético, desde o infravermelho até à luz visível [20]. O espectro registado a partir de uma análise NIR é resultado da absorbância de luz devida às vibrações moleculares

das pontes de hidrogénio [21]. Esta é uma técnica cada vez mais utilizada na indústria farmacêutica pois permite a obtenção de espectros característicos de substâncias ativas, excipientes e formulações. A análise de NIR permite ainda distinguir diferentes polimorfos de uma substância [22].

No presente estudo, foi utilizado o equipamento ABB TLA 2000 (Canadá) para efetuar a análise. Os espectros foram adquiridos com uma resolução de 8 cm^{-1} . O equipamento foi controlado pelo *software* GRAMS AI 7.0.0.

Para cada amostra foram obtidas 3 réplicas, que posteriormente foram analisadas de modo a não ser desconsiderado qualquer ensaio, entre os comprimentos de onda de 10000 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

3.2.3. Difração de Raios X

A difração de raios X (X-Ray Powder Diffraction – XRPD) é uma técnica analítica versátil e não destrutiva que permite a identificação e a determinação quantitativa de diferentes formas cristalinas, denominadas fases, de um material [23]. A identificação é possível através da comparação dos padrões de difração, os difractogramas, obtidos na análise da amostra conhecida com difractogramas já conhecidos das diferentes substâncias.

Esta análise baseia-se na interferência de um feixe monocromático de raios-x com uma amostra cristalina e na deteção dos raios difratados.

A caracterização da substância foi efetuada por um equipamento Philips X'Pert PRO (Holanda), sendo o feixe de raios gerado a 40 kV e 30 mA. A gama da corrida foi de 5 a $35^\circ 2\theta$ com incrementos de $0,0170^\circ 2\theta$.

3.2.4. Análise Microscópica

As partículas da substância ativa foram ainda observadas ao microscópio ótico. Esta análise permite comparar o tamanho médio das partículas e ainda observar a morfologia das mesmas. Estes parâmetros são importantes para caracterizar a substância pois o tamanho e morfologia das partículas influencia o processo de compressão e também o escoamento de pó da tremonha para a matriz, podendo dar origem a comprimidos com diferentes massas.

A análise foi efetuada num microscópio Olympus BX51 (Japão), com lamelas preparadas com 1 mg de pó e 2 gotas, de parafina líquida. Os resultados foram analisados no *software* Stream Essentials (Olympus). Foram analisados a morfologia e o diâmetro de Feret das partículas. O primeiro, não sendo possível analisar a morfologia das partículas através de um valor devolvido pelo programa, foi analisado através da

observação das partículas ao microscópio. Para o diâmetro de Feret, ou seja, a distância entre duas linhas paralelas tangentes à projeção da partícula, foi considerada a média calculada pelo *software* (Stream Essentials). Os valores da mediana do diâmetro de Feret foram analisados estatisticamente e apresentados os interquartis. Os interquartis permitem dividir a distribuição em 4 partes iguais. O primeiro quartil (Q1) consiste no número em 25% das observações se encontram abaixo e 75% das observações acima, sendo o terceiro quartil (Q3) o quartil que representa o conjunto de observações contrário. O segundo quartil (Q2) é também denominado mediana.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO



4.1. Registos de Lote

Dos registos de lote foram retirados vários dados e parâmetros que posteriormente foram analisados.

A primeira análise aos dados recolhidos consistiu na comparação dos lotes de substância ativa utilizados em cada lote de produto final. Foi também analisada a possibilidade de relacionar a qualidade de produto com a máquina de compressão utilizada ou a dosagem dos comprimidos. A Tabela 2 apresenta esses dados, permitindo concluir que existem lotes fora de tendência de ambas as dosagens e comprimidos nas 4 máquinas.

Tabela 2 - Tabela sumário dos registos de lote analisados.

Lote	Dosagem (mg)	Máquina de compressão	Data de fabrico	Lote de substância ativa	Média ensaio de dissolução (%)	Dureza (N)	Humidade (%)	Doseamento (mg/comp)	Impurezas totais (%)
04146	40	Unipress 27	nov/10	08100239 10030157	100	142	3,90	38,99	0,26
04147	40	Unipress 27	nov/10	08100240 10030157	86	139	3,70	38,84	0,25
04295	40	Unipress 27	dez/10	08100240 10030157	98	136	4,20	38,76	0,23
11796	40	Korsch XL	jan/11	11010028	101	150	4,20	38,33	0,46
11797	20	Korsch XL	jan/11	11010028	93	80	4,60	19,39	0,10
11798	20	Korsch XL	jan/11	11010028 11010029	94	86	4,60	19,71	0,10
11799	20	Korsch XL	jan/11	11010029	92	84	4,20	19,14	0,11
11800	20	Korsch XL	jan/11	11010029	99	85	4,50	19,71	0,10
12023	20	Korsch XL	fev/11	11010035	100	74	4,60	19,46	0,20
12024	20	Korsch XL	fev/11	11010035 11010036	93	75	4,60	19,47	0,21
12035	40	Korsch XL	mar/11	11010036	82	146	5,80	38,46	0,19
12036	40	Korsch XL	mar/11	11010036	98	148	5,00	38,54	0,18
12145	40	Korsch XL	mar/11	11020181	100	133	4,20	38,29	0,17
12146	40	Korsch XL	mar/11	11020181	96	150	4,20	38,76	0,18
12211	40	Korsch XL	abr/11	10110331	96	138	4,40	38,85	0,14
12212	40	Korsch XL	abr/11	10110331	98	144	4,30	38,99	0,15
12213	20	Korsch XL	abr/11	10110331	83	72	4,90	19,83	0,17
12214	20	Korsch XL	abr/11	10110331	93	75	5,40	19,69	0,18
12386	40	Korsch XL	mai/11	11040253	99	135	4,00	38,68	0,18
12387	40	Korsch XL	mai/11	11040253 11020181 10110331	103	138	4,10	38,86	0,11
12388	40	Korsch XL	mai/11	11040253	99	127	4,00	38,46	0,11
12389	40	Korsch XL	mai/11	11040253	101	127	4,30	38,37	0,11
12420	40	Korsch XL	mai/11	11040253	86	131	4,80	38,5	0,12
12421	40	Korsch XL	mai/11	11040253 11040254	98	122	4,80	38,35	0,11

12422	40	Korsch XL	mai/11	11040254	95	121	4,70	39,36	0,13
12423	40	Korsch XL	mai/11	11040254	95	121	4,50	39,28	0,19
12425	20	Korsch XL	mai/11	11040254	95	78	4,70	19,6	0,10
12426	20	Korsch XL	mai/11	11040254	82	68	4,40	19,17	0,10
12427	20	Unipress 20	mai/11	11040254 11040255	101	84	4,80	19,33	0,14
12455	20	Unipress 20	mai/11	11040255	98	87	4,60	20,03	0,10
12608	20	Unipress 20	jun/11	11050112	96	85	4,60	19,08	0,10
12609	20	Unipress 20	jun/11	11050112	98	91	4,30	19,53	0,13
12610	20	Unipress 20	jun/11	11050112	99	92	4,70	19,37	0,09
12611	20	Unipress 20	jun/11	11050112	85	84	5,00	19,56	0,10
12612	40	Unipress 27	jun/11	11050112 11050113	99	139	4,20	40,54	0,11
12613	40	Unipress 27	jun/11	11050113	98	133	4,10	40,91	0,14
12614	40	Unipress 27	jun/11	11050113	100	145	4,40	39,54	0,11
12691	20	Unipress 20	jul/11	11040253 11050113	93	89	4,70	19,13	0,13
12692	20	Unipress 20	jul/11	11050113	99	92	5,50	19,07	0,10
12693	20	Unipress 20	jul/11	11050113	101	89	5,10	19,16	0,11
12694	20	Unipress 20	jul/11	11050244 11050246	99	88	4,30	19,13	0,14
12695	40	Fette 1200	jul/11	11050244	104	140	3,40	38,48	0,18
12696	40	Fette 1200	jul/11	11050244	99	142	3,50	39,85	0,21
13235	20	Unipress 20	nov/11	11080054	85	76	4,70	19,64	0,10
13236	20	Unipress 20	nov/11	11080054	94	76	4,90	19,33	0,11
13249	20	Unipress 20	nov/11	11080054	93	79	4,70	19,49	0,15
13250	20	Unipress 20	nov/11	11080054	99	81	4,50	19,23	0,09
13251	20	Fette	nov/11	11080054 11080055	90	75	5,10	19,34	0,08
13252	40	Fette	nov/11	11080055	102	142	4,60	38,62	0,10
13253	40	Fette	nov/11	11080055	100	129	4,30	41,19	0,10
13254	40	Fette	nov/11	11080055	99	155	4,10	39,43	0,09
13274	20	Fette 1200	nov/11	11080055	87	75	4,80	19,2	0,09
13275	20	Unipress 20	nov/11	11080055	92	75	4,30	19,65	0,10
13314	40	Fette	nov/11	11080055 11090056	102	150	4,60	39,57	0,10

Dado que não foi encontrada uma relação entre o lote de substância ativa e a qualidade do lote de produto acabado foi também analisado o tempo decorrido desde a pesagem da substância ativa até à operação de compressão.

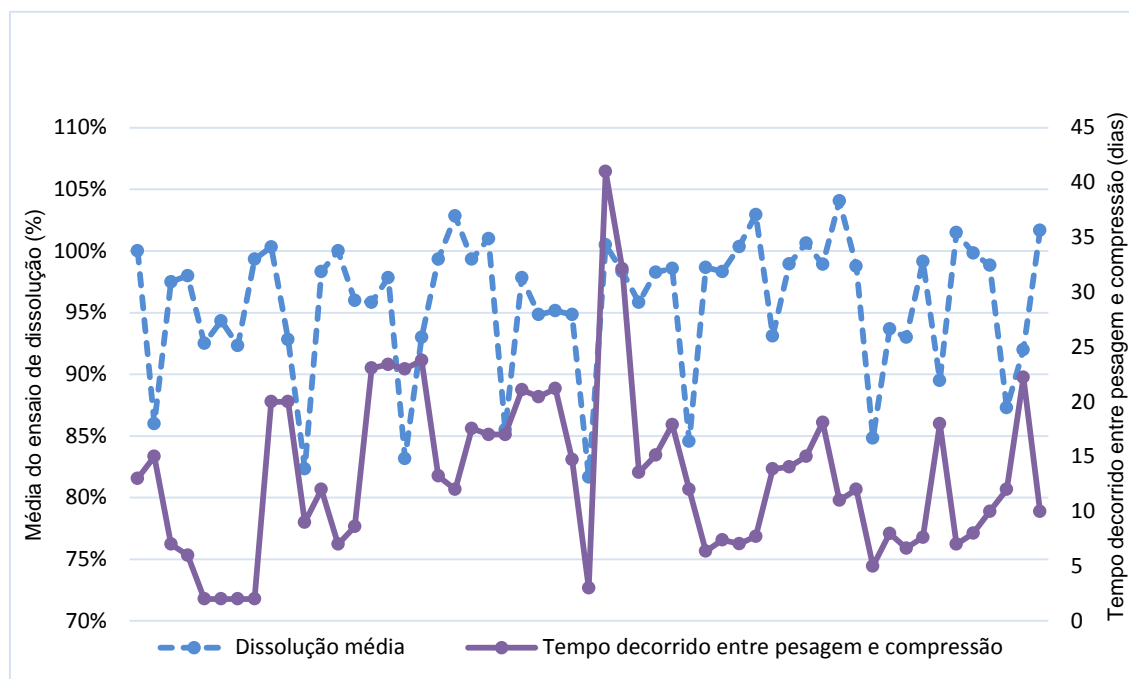


Figura 10 - Relação entre os dias decorridos entre a pesagem da substância ativa e a compressão e o ensaio de dissolução.

A Figura 10, construída com base na tabela do Anexo II, representa a relação entre os dias decorridos entre a pesagem da substância ativa e a compressão com o ensaio de dissolução. O objetivo deste estudo seria determinar se as condições de armazenamento e tempo de espera do produto intermédio afetariam a qualidade do mesmo, através de exposição à luz ou humidade, por exemplo. No entanto, esta análise não gerou uma orientação assertiva dado que não foi demonstrada uma relação entre o tempo de espera do produto intermédio e a percentagem de substância dissolvida.

Adicionalmente foram analisados todos os parâmetros de fabrico desde o início da produção até à compressão dos grânulos. Dessa análise não foi possível extrair qualquer informação útil pelo que, também devido à sua extensão, não é apresentada no decorrer desta dissertação. No Anexo II encontra-se uma lista de todos estes parâmetros.

Para além dos parâmetros de fabrico determinados na norma de fabrico foi calculado um parâmetro extremamente influente na compressão de pós, o tempo de contacto. Como já referido no capítulo 1.2.3. o tempo de contacto consiste no período em que ambas as matrizes estão em contacto com o pó, ou seja, corresponde à compressão e descompressão, excluindo a ejeção do comprimido. Este parâmetro não é diretamente apresentado na norma de fabrico pelo que foi necessário calcular de forma indireta. Para tal, através da folha de IPC, foi retirado o tempo de compressão, o mais exato da realidade possível. Dado que neste documento não são registadas as horas em que

começa e acaba o processo, mas sim as horas em que é retirada uma amostra para análise, o tempo de compressão obtido através deste método não é exato. Considerando o tempo total de compressão e o rendimento do lote (em comprimidos) é possível obter a velocidade da máquina em rotações por minuto (rpm) utilizada em cada um dos lotes, ou seja, quantos comprimidos a máquina produz num minuto. Dado que no fabrico de comprimidos de substância X foram utilizadas 4 máquinas diferentes, as rotações por minuto não são um fator comparativo pois traduzem-se em tempos de contacto diferentes de acordo com o tamanho do prato de matrizes e o número de matrizes que a máquina possui. Para permitir o cálculo do tempo de contacto foi necessário realizar medições nas quatro máquinas de compressão da Sofarimex. Foi medido o perímetro do prato de matrizes, a distância desde a borda do prato até ao centro de uma matriz, a distância entre duas matrizes e a distância correspondente à zona em que os punções superiores se encontram dentro da matriz. Os resultados das medições e os cálculos efetuados para obter o tempo de contacto são apresentados no Anexo III.

Os resultados de tempo de contacto obtidos para cada lote de fabrico são apresentados na Tabela 3. A tabela está organizada por ordem crescente de percentagem de substância dissolvida no ensaio de dissolução. Assim, os primeiros lotes apresentados são aqueles com os resultados mais baixos no ensaio de dissolução, e apresentam valores de tempo de contacto entre os 0,26 segundos e os 0,38 segundos. No entanto, os últimos lotes apresentados na tabela, e, portanto, aqueles com ensaio de dissolução mais elevado, apresentam valores de tempo de contacto aproximadamente no mesmo intervalo. Assim, não é possível concluir que o tempo de contacto durante a operação de compressão origina as diferenças na qualidade dos lotes. No entanto, esta análise é um pouco grosseira pois o tempo total de compressão foi calculado com base em aproximações das horas registadas na folha de IPC.

Tabela 3 - Tempo de contacto durante a compressão de cada lote de comprimidos de substância X.

Lotes	Dosagem (mg)	Máquina de compressão	Média do ensaio de dissolução (%)	rpm	Tempo de contacto (s)
12426	20	Korsch XL	82	66	0,34
12035	40	Korsch XL	82	65	0,34
12213	20	Korsch XL	83	70	0,32
12611	20	Unipress 20	85	77	0,26
13235	40	Unipress 20	85	55	0,37
12420	40	Korsch XL	86	71	0,32
04147	40	Unipress 27	86	53	0,38
13274	20	Fette	87	81	0,30
13251	20	Fette	90	63	0,38
13275	20	Unipress 20	92	106	0,19
11799	20	Korsch XL	92	76	0,30
11797	20	Korsch XL	93	77	0,29
12024	20	Korsch XL	93	74	0,30
13249	20	Unipress 20	93	71	0,28
12214	20	Korsch XL	93	79	0,28
12691	20	Unipress 20	93	59	0,29
13236	20	Unipress 20	94	66	0,31
11798	20	Korsch XL	94	68	0,33
12422	40	Korsch XL	95	73	0,30
12425	20	Korsch XL	95	75	0,30
12423	40	Korsch XL	95	68	0,33
12608	20	Unipress 20	96	76	0,27
12211	40	Korsch XL	96	77	0,29
12146	40	Korsch XL	96	79	0,28
12212	40	Korsch XL	98	65	0,34
12421	40	Korsch XL	98	74	0,3
12609	20	Unipress 20	98	77	0,26
12455	20	Unipress 20	98	95	0,21
12036	40	Korsch XL	98	72	0,31
12613	40	Unipress 27	98	56	0,36
12610	20	Unipress 20	99	82	0,24
12612	40	Unipress 27	99	48	0,42
12696	40	Fette	99	73	0,33
13254	40	Fette	99	81	0,29
12694	20	Unipress 20	99	71	0,28

12692	20	Unipress 20	99	78	0,26
13250	20	Unipress 20	99	65	0,31
11800	20	Korsch XL	99	74	0,3
12386	40	Korsch XL	99	63	0,35
12388	40	Korsch XL	99	93	0,24
12145	40	Korsch XL	100	79	0,28
13253	40	Fette	100	80	0,30
12023	20	Korsch XL	100	67	0,33
12614	40	Unipress 27	100	56	0,36
12427	20	Unipress 20	101	100	0,20
12693	20	Unipress 20	101	76	0,27
11796	40	Korsch XL	101	85	0,26
12389	40	Korsch XL	101	87	0,26
13252	40	Fette	102	89	0,27
13314	40	Fette	102	65	0,36
12387	40	Korsch XL	103	72	0,31
12695	40	Fette	104	73	0,33

4.2. Calorimetria Diferencial de Varrimento

Os dados encontrados na literatura relativos a ensaios de calorimetria diferencial de varrimento realizados à substância X são contraditórios. Diferentes estudos onde é realizado este ensaio à substância X apresentam diferentes pontos de fusão e entalpias de fusão, no entanto, o aspeto da curva do termograma é semelhante em todos.

Na Tabela 4 são demonstrados os resultados, ponto de fusão e entalpia de fusão, dos ensaios de calorimetria diferencial de varrimento realizados neste estudo. A Figura 11 representa estes resultados, evidenciando a inexistência de relação entre as características de fusão dos lotes de substância X utilizado nos lotes de produto acabado dentro de tendência (lotes representados a verde) e nos lotes fora de tendência.

Tabela 4 - Resultados laboratoriais do ensaio de DSC.

Lote de substância ativa	Temperatura de fusão (°C)	Entalpia (J/g)
10020055	136,05	102,7
11020181	143,43	212,3
11050113	139,89	165,0
08100239	137,16	104,0
08100240	136,54	86,86
10030157	138,24	84,65
11010028	140,21	188,0
11010029	134,89	121,9
11010035	135,07	164,5
11010036	135,56	89,33
10110331	136,75	101,7
11040253	139,64	139,6
11040254	136,71	100,8
11050112	146,50	176,7
11080054	139,02	116,6
11080055	142,69	170,3

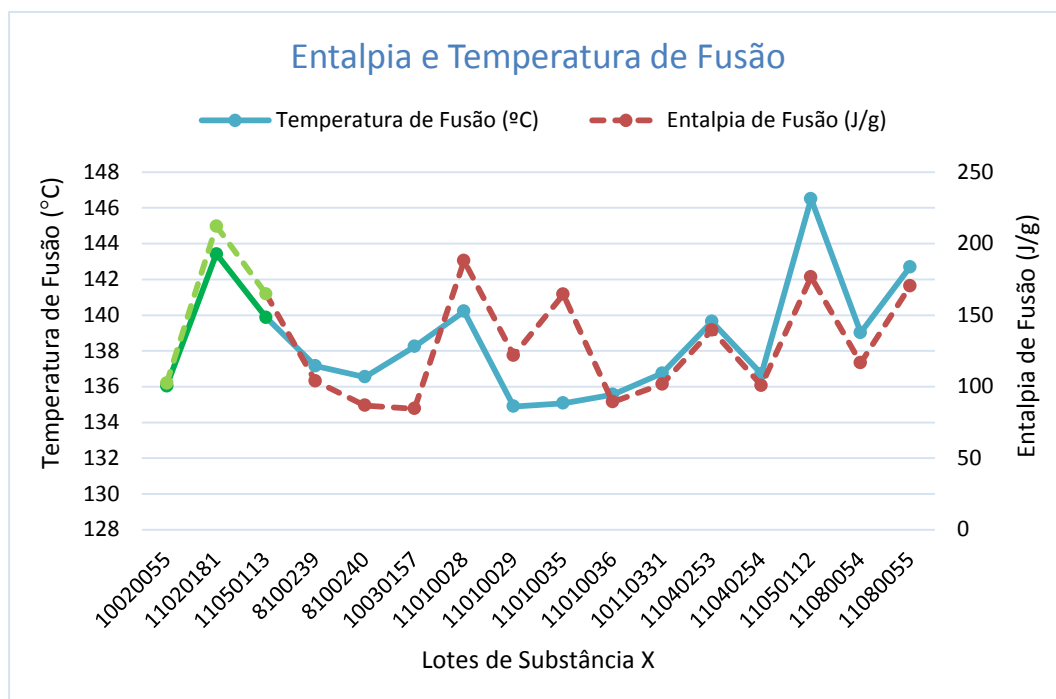


Figura 11 - Comparação dos valores de entalpia e temperatura de fusão obtidos no ensaio de DSC.

4.3. Espectroscopia de Infravermelho Próximo

Os espectros de NIR obtidos durante a análise foram sobrepostos (incluindo as réplicas dos ensaios, de modo a preservar toda a informação relevante) e analisados no intervalo de comprimento de onda de 4000 a 10000 cm^{-1} . A Figura 12 representa estes resultados.

A análise dos espectros, com o auxílio do programa SpectraGryph 1.2., permite observar as semelhanças entre os mesmos, sendo que estes apresentam os picos característicos no mesmo comprimento de onda.

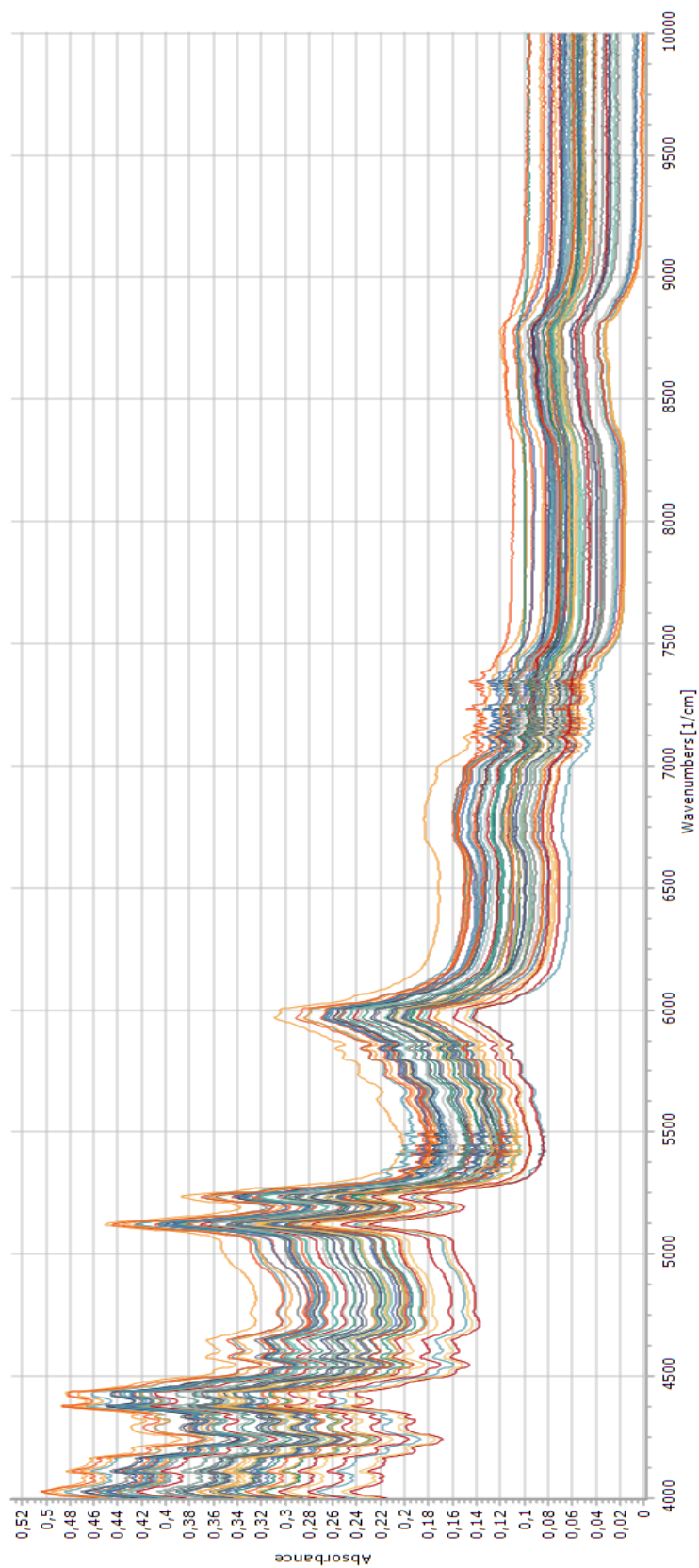


Figura 12 - Espectros NIR dos 48 ensaios realizados à substância X.

4.4. Difração de Raios X

Os espectros resultantes da análise de difração de raio X foram sobrepostos num só (Figura 13) de modo a ser possível comparar os picos dos espectros entre as diferentes amostras.

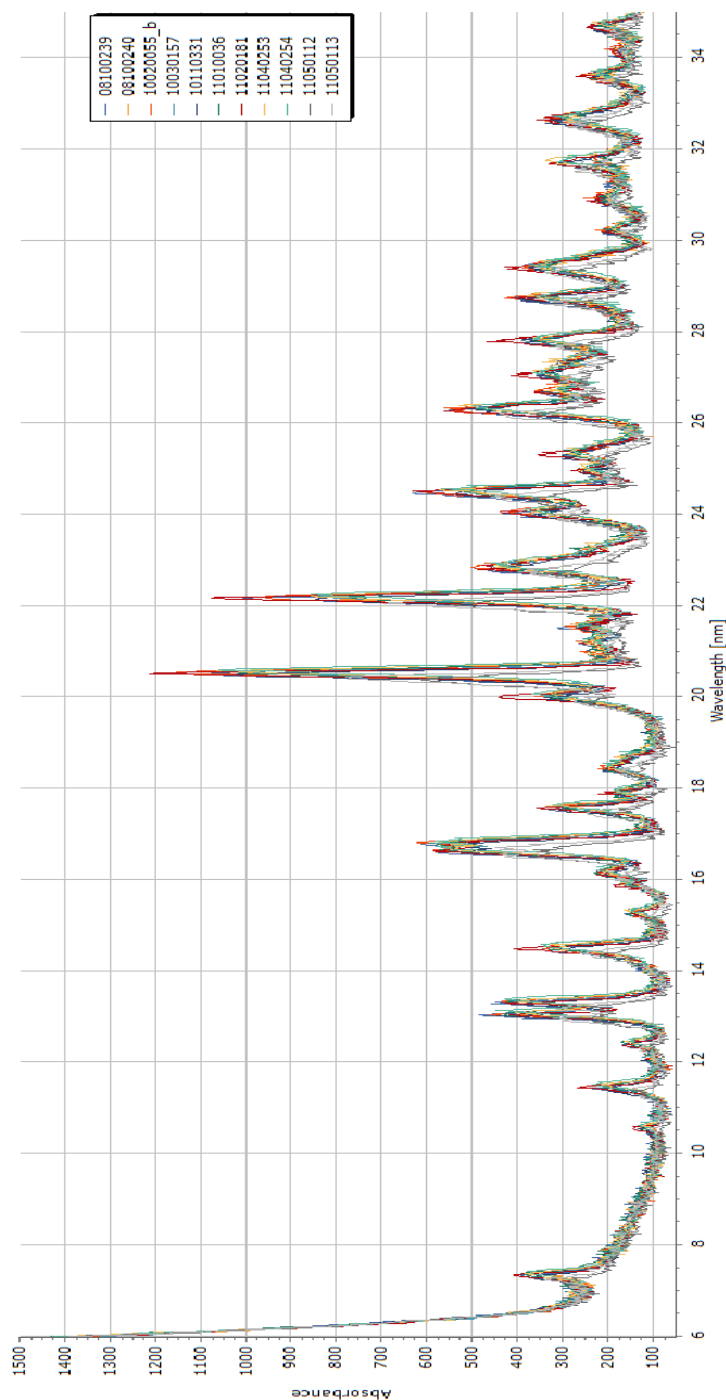


Figura 13 - Espectros de difração raio-X.

Após a sobreposição dos espectros verifica-se que os picos se alinham, significando que as amostras analisadas apresentam o mesmo polimorfo de substância ativa. Deste modo a análise não apresentou características diferenciadoras que permitisse retirar ilações.

4.5. Análise Microscópica

Os dados obtidos através da análise da substância ativa ao microscópio ótico foram analisados com métodos estatísticos que permitem calcular o tamanho da partícula que 25%, 50% e 75% da população das partículas apresentam. A Tabela 5 apresenta os quartis do tamanho de partícula dos lotes, em que os primeiros 3 lotes originaram apenas lotes de produto acabado com ensaios dentro da tendência. O primeiro quartil apresenta valores de 4 e 5 μm e o terceiro quartil 13 a 16 μm . A mediana apresenta valores de 7 a 11 μm . Estes resultados significam que 25% das partículas de cada uma das amostras possuem um tamanho de aproximadamente de 5 μm e 75% apresentam um tamanho de 16 μm . O facto de os quartis serem tão próximos significa que há pouca variação no tamanho das partículas dos lotes.

Tabela 5 - Quartis do tamanho de partícula (μm) das amostras.

	Q1	Mediana	Q3
10020055	5	10	15
11020181	5	10	15
11050113	4	8	13
8100239	5	10	15
8100240	5	9	14
10030157	5	11	16
11010028	5	10	15
11010029	4	7	12
11010035	4	7	12
11010036	4	8	13
10110331	5	9	14
11040253	5	10	15
11040254	5	9	14
11050112	5	11	16
11080054	5	11	16
11080055	5	10	15

5. CONCLUSÃO



No presente trabalho realizaram-se vários estudos com o objetivo de determinar a origem dos desvios dos lotes de produto acabado com ensaio de dissolução fora de tendência.

A técnica de DSC, apresentou dados bastantes dispersos, que não asseguravam a inexistência de polimorfos nas amostras.

O método NIR apresentou resultados concordantes com os resultados encontrados na literatura relativamente à substância ativa. Os espectros das diferentes amostras são sobreponíveis, apresentando picos nos mesmos comprimentos de onda, não permitindo identificar diferenças entre as diferentes amostras.

A análise por microscopia ótica não revelou dados que suportem alterações na morfologia do pó de lote para lote, que possa prejudicar o produto final. Os lotes apresentam valores bastantes próximos para os quartis e mediana, portanto é possível concluir que as amostras possuem tamanho de partícula semelhante, o que exclui o tamanho de partícula como o fator que afeta a qualidade do produto.

A análise de difração de raio-X não revelou polimorfos, apresentando espectros perfeitamente sobreponíveis e com bandas características da substância ativa

A análise dos parâmetros de fabrico dos 54 lotes selecionados não revelou padrões de lote de substância ativa utilizada, máquina de compressão utilizada ou entre qualquer outro parâmetro que justifique a alteração na dissolução do produto. Desta análise concluiu-se que não há uma relação direta entre o lote de substância ativa e a qualidade do produto final, ou seja, o mesmo lote de substância ativa deu origem a lotes cujos comprimidos apresentavam ensaios de dissolução dentro da tendência e lotes com comprimidos com ensaios de dissolução com valores fora da tendência

A conclusão deste projeto não possui soluções para a resolução dos desvios de tendência na produção de comprimidos de substância X. Embora não tenha sido possível identificar a origem dos desvios observados, o estudo efetuado permitiu excluir alguns fatores intervenientes, nomeadamente o lote de substância ativa utilizada e a máquina de compressão utilizada, bem como os parâmetros de fabrico utilizados no processo a montante da compressão.

6. SUGESTÕES PARA TRABALHO FUTURO



O presente estudo foi direcionado ao processo de compressão e restantes processos a montante deste. Futuramente sugere-se a realização de um estudo semelhante ao processo a jusante, nomeadamente, excipientes utilizados no revestimento e operação de revestimento.

Posteriormente pode ser estudada a formulação, nomeadamente a proporção de excipientes utilizada. No presente estudo foi analisada a relação dos lotes de matéria-prima com a qualidade de produto final, mas realizaram-se ensaios apenas à substância ativa. Sugiro para trabalho futuro a caracterização dos excipientes e a produção em escala laboratorial de comprimidos, com condições aproximadas às da escala industrial.

BIBLIOGRAFIA



- [1] *Farmacopeia Portuguesa 9.4*. Lisboa: INFARMED, 2009.
- [2] D. Markl, & J. A. Zeitler, and J. A. Zeitler, "A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques," *Pharm Res.*, vol. 34, pp. 890–917, 2017.
- [3] M. E. Aulton and K. M. G. Taylor, Eds., "What is 'pharmaceutics'?" in *Aulton's Pharmaceutics The design and manufacture of medicines*, 4th ed., pp. 1–6.
- [4] B. J. Aungst, "Optimizing Oral Bioavailability in Drug Discovery: An Overview of Design and Testing Strategies and Formulation Options," *J. Pharm. Sci.*, vol. 106(4), pp. 921–929, 2017.
- [5] L. L. Augsburger and M. J. Zellhofer, "Tablet Formulation," in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed., J. Swarbrick, Ed. pp. 3641–3652.
- [6] D. Markl *et al.*, "Characterisation of pore structures of pharmaceutical tablets: A review," *Int. J. Pharm.*, vol. 538, no. 1–2, pp. 188–214, 2018.
- [7] M. Kuentz, R. Holm, and D. P. Elder, "Methodology of oral formulation selection in the pharmaceutical industry," *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 87, pp. 136–163, 2016.
- [8] F. J. Bandelin, "Compressed Tablets by Wet Granulation," in *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1*, 2nd ed., H. A. Lieberman, L. Lachman, and J. B. Schwartz, Eds. pp. 131–151.
- [9] G. Alderborn, "Tablets and Compaction," in *Aulton's Pharmaceutics The design and manufacture of medicines*, 4th ed., M. E. Aulton and K. M. G. Taylor, Eds. pp. 504–549.
- [10] I. C. Sinka, F. Motazedian, A. C. F. Cocks, and K. G. Pitt, "The effect of processing parameters on pharmaceutical tablet properties," *Powder Technol.*, vol. 189, no. 2, pp. 276–284, 2009.
- [11] M. J. Bogda, "Tablet Compression: Machine Theory, Design, and Process Troubleshooting," in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed., J. Swarbrick, Ed. pp. 3611–3629.
- [12] G. S. Banker and N. R. Anderson, "Comprimidos," in *Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica*, 3rd ed., L. Lachman, H. A. Lieberman, and J. L. Kanig, Eds. pp. 509–597.
- [13] S. Figure, "Rotary press." [Online]. Available: <https://slideplayer.com/slide/10864988/>. [Accessed: 18-Aug-2018].
- [14] A. Dévay, "Granulation Techniques." [Online]. Available: https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop412A/2011-0016_01_the_theory_and_practise_of_pharmaceutical_technology/ch23s03.html. [Accessed: 01-Oct-2018].
- [15] N. A. Armstrong, "Tablet Manufacture," in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3rd ed., J. Swarbrick, Ed. pp. 3653–3672.
- [16] N. A. Armstrong, "Time-dependent factors involved in powder compression and tablet manufacture," *Int. J. Pharm.*, vol. 49, no. 1, pp. 1–13, 1989.
- [17] M. A. Ruiz, M. R. Jimenez-Castellanos, J. C. Cunningham, and A. V. Katdare, "Theoretical estimation of dwell and consolidation times in rotary tablet machines," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 18, no. 19, pp. 2011–2028, 1992.
- [18] S. Ghayas, M. A. Sheraz, F. Anjum, and M. T. Baig, "Factors influencing the dissolution testing of drugs," *Pak. J. Heal. Res.*, vol. 1, no. 1, pp. 1–11, 2013.
- [19] "Differential Scanning Calorimetry (DSC) Thermal Analysis - Anderson Materials Evaluation, Inc. Anderson Materials Evaluation, Inc." [Online]. Available: <http://www.andersonmaterials.com/dsc.html>. [Accessed: 30-Aug-2018].
- [20] G. Reich, "Near-infrared spectroscopy and imaging: Basic principles and pharmaceutical applications," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 57, no. 8, pp. 1109–1143, 2005.
- [21] J. Luybaert, D. L. Massart, and Y. Vander Heyden, "Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis," *Talanta*, vol. 72, no. 3, pp. 865–883, 2007.
- [22] E. Pindelska, A. Sokal, and W. Kolodziejewski, "Pharmaceutical cocrystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 117, pp. 111–146, 2017.
- [23] P. Láng, E. Várkonyi, J. Ulrich, P. Szabó-Révész, and Z. Aigner, "Analysis of the polymorph

changes of a drug candidate," *J. Pharm. Biomed. Anal.*, vol. 102, pp. 229–235, 2015.

ANEXOS



Anexo I – Dados do registo de lote analisados

Os dados relativos aos parâmetros de fabrico retirados dos registos de lote são os apresentados na lista seguinte.

- Solução de granulação → Tempo de mistura.
- Pré-mistura 1 e 2 → Temperatura do ar de entrada, temperatura do ar de saída e pressão do ar.
- Granulação a húmido 1 e 2 → Temperatura do ar de entrada e de saída, pressão do ar, velocidade da bomba, débito da solução de granulação e tempo de granulação.
- Secagem 1 e 2 → Tempo de secagem e temperatura do ar de entrada.
- Controlo de humidade 1 e 2 → Perda por secagem.
- Compactação → Velocidade dos rolos, velocidade do sem fim vertical, velocidade do sem fim horizontal, pressão dos rolos e espaço entre os rolos.

Relativamente ao controlo de qualidade foram retirados os seguintes dados:

- IPC:
 - Peso médio
 - Dureza
 - Espessura
 - Friabilidade
- Produto acabado:
 - Dureza
 - Humidade
 - Doseamento
 - Uniformidade de teor
 - Dissolução
 - Impurezas

Anexo II – Relação data de pesagem-compressão

Lote	Dissolução média (%)	Data pesagem	Data compressão	Dias entre pesagem e compressão
04146	100	10/11/2010	23/11/2010	13
04147	86	10/11/2010	25/11/2010	15
04295	98	07/12/2010	14/12/2010	7
11796	98	25/01/2011	31/01/2011	6
11797	93	17/01/2011	19/01/2011	2
11798	94	18/01/2011	20/01/2011	2
11799	92	18/01/2011	20/01/2011	2
11800	99	19/01/2011	21/01/2011	2
12023	100	04/03/2011	24/03/2011	20
12024	93	04/03/2011	24/03/2011	20
12035	82	09/03/2011	18/03/2011	9
12036	98	09/03/2011	21/03/2011	12
12145	100	07/04/2011	14/04/2011	7
12146	96	07/04/2011	15/04/2011	9
12211	96	11/04/2011	04/05/2011	23
12212	98	11/04/2011	04/05/2011	23
12213	83	12/04/2011	05/05/2011	23
12214	93	12/04/2011	05/05/2011	24
12386	99	12/05/2011	25/05/2011	13
12387	103	13/05/2011	25/05/2011	12
12388	99	13/05/2011	30/05/2011	18
12389	101	13/05/2011	30/05/2011	17
12420	86	23/05/2011	09/06/2011	17
12421	98	23/05/2011	13/06/2011	21
12422	95	24/05/2011	13/06/2011	20
12423	95	24/05/2011	14/06/2011	21
12425	95	19/05/2011	02/06/2011	15
12426	82	31/05/2011	03/06/2011	3
12427	101	19/05/2011	29/06/2011	41
12455	98	03/06/2011	05/07/2011	32
12608	96	01/07/2011	14/07/2011	14
12609	98	01/07/2011	16/07/2011	15
12610	99	01/07/2011	18/07/2011	18
12611	85	07/07/2011	19/07/2011	12

12612	99	13/07/2011	19/07/2011	6
12613	98	13/07/2011	20/07/2011	7
12614	100	14/07/2011	21/07/2011	7
12615	103	14/07/2011	21/07/2011	8
12691	93	07/07/2011	20/07/2011	14
12692	99	08/07/2011	22/07/2011	14
12693	101	08/07/2011	23/07/2011	15
12694	99	08/07/2011	26/07/2011	18
12695	104	15/07/2011	26/07/2011	11
12696	99	15/07/2011	27/07/2011	12
13235	85	07/11/2011	12/11/2011	5
13236	94	07/11/2011	14/11/2011	8
13249	93	10/11/2011	16/11/2011	7
13250	99	10/11/2011	17/11/2011	8
13251	90	10/11/2011	28/11/2011	18
13252	102	11/11/2011	18/11/2011	7
13253	100	11/11/2011	19/11/2011	8
13254	99	11/11/2011	21/11/2011	10
13274	87	14/11/2011	26/11/2011	12
13275	92	14/11/2011	06/12/2011	22
13314	102	19/11/2011	29/11/2011	10

Anexo III – Características das máquinas de compressão

- Korsch XL

Número de matrizes	35
Perímetro do prato das matrizes	161,5 cm
Distância do exterior do prato ao centro da matriz	5,5 cm
Distância entre duas matrizes	3,5 cm
Perímetro da circunferência que passa no centro das matrizes	126,94 cm
Distância em que o punção superior está dentro da matriz	41,16 cm

- Fette

Número de matrizes	24
Perímetro do prato das matrizes	126 cm
Distância do exterior do prato ao centro da matriz	6,2 cm
Distância entre duas matrizes	4,6 cm
Perímetro da circunferência que passa no centro das matrizes	87,04 cm
Distância em que o punção superior está dentro da matriz	34,54 cm

- Unipress 20

Número de matrizes	20
Perímetro do prato das matrizes	130 cm
Distância do exterior do prato ao centro da matriz	6 cm
Distância entre duas matrizes	5 cm
Perímetro da circunferência que passa no centro das matrizes	92,30 cm
Distância em que o punção superior está dentro da matriz	30,89 cm

- Unipress 27

Número de matrizes	27
Perímetro do prato das matrizes	130 cm
Distância do exterior do prato ao centro da matriz	6 cm
Distância entre duas matrizes	4 cm
Perímetro da circunferência que passa no centro das matrizes	92,30 cm
Distância em que o punção superior está dentro da matriz	30,89 cm

Tendo como base as dimensões e características das máquinas de compressão, apresentadas nas tabelas anteriores, a duração da operação de compressão, retirada da folha de IPC de cada lote, e o rendimento da granulação, foram calculadas as rotações por minuto a que as máquinas operaram em cada lote e, posteriormente, o tempo de contato. As fórmulas dos cálculos efetuados são apresentadas a seguir.

Comprimidos produzidos por minuto (comp/min)

$$= \frac{\text{Quantidade total de núcleos comprimidos (unidade)}}{\text{Duração da compressão (min)}}$$

$$rpm = \frac{\text{Comprimidos produzidos por minuto (comp/min)}}{\text{Número de matrizes da máquina}}$$

$$\text{Duração de uma rotação (s)} = \frac{60}{rpm}$$

Tempo de contato (s)

$$= \frac{\text{Duração de uma rotação (s)} * \text{Distância em que o punção superior está dentro da matriz (cm)}}{\text{Perímetro da circunferência que passa no centro das matrizes (cm)}}$$